N°267.1

E. M. Wenyon

SONDERABDRUCK

aus:

Verhandlungen

der

Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

X. Kongreß.

(Verlag von Julius Springer in Berlin, 1908.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Coll. pam
No. WB 330
1908
E33u2

1. Herr **Ehrlich**-Frankfurt a. M.: **Über moderne Chemotherapie.**

Hochverehrte Anwesende!

Es gereicht mir zur großen Freude, daß ich aufgefordert bin, vor Ihnen über die moderne Strömung der Chemotherapie einen Bericht zu erstatten. Wie Sie wissen, haben mich derartige Fragen seit mehr als 25 Jahren immer und immer wieder in Anspruch genommen und habe ich in den letzten 5 Jahren anläßlich der Trypanosomenerkrankungen, die ja durch die Art der Erreger mit den syphilitischen Prozessen nach vielen Richtungen Verwandschaft zeigen, eingehende Studien angestellt,

die mich allerdings wesentlich andere Wege wiesen, als sie von der damals herrschenden Pharmakologie eingeschlagen worden waren. Durch die vitalen Färbungen war ich zur Überzeugung gedrängt, daß die übliche Fragestellung zwischen „Konstitution und Wirkung" eine viel zu enge sei und daß es notwendig wäre, als ein vermittelndes Agens die distributiven Gesetze zu erforschen.

Daß irgend eine Substanz auf ein bestimmtes Organ, z. B. das Gehirn, oder auf einen Parasiten nur dann wirken kann, wenn sie von ihnen gespeichert wird, ist eine fast selbstverständliche Vorstellung, die sich andeutungsweise bis in die ältesten Vorzeiten der Heilkunde verfolgen läßt. Sprach doch ein mittelalterlicher Forscher direkt davon, daß die Arzneimittel gewisse Spiculae haben müssen, mit denen sie sich an die Organe anheften. Eine praktische Rolle hat aber dieses Axiom in der modernen Pharmakologie nicht gespielt.

Meine Gegner werfen mir nun vor, daß das, was ich beabsichtige, etwas ganz Selbstverständliches wäre und nicht vieler Worte bedürfe. Aber, meine Herren, in der Wissenschaft handelt es sich nicht um Worte, sondern um Taten und Arbeiten. Wenn König Heinrich IV. den Ausspruch tat, daß jeder Bürger in seinem Lande Sonntags ein Huhn im Topf haben sollte, so war das ja edel und schön gedacht, viel wichtiger wäre es aber gewesen, wenn er praktisch etwas getan hätte, um diesen Wunsch der Verwirklichung näherzubringen. Ein jedes Axiom hat überhaupt nur dann einen Zweck, wenn es durch Arbeit in Nutzen umgesetzt wird und man es nicht tief wie in einem Schrein verborgen hält. Solches war aber der Fall bei der Pharmakologie, die erst in den allerletzten Jahren angefangen hat, sich der Notwendigkeit zu fügen und das Verankerungsprinzip, das in der Immunitätslehre schon lange Jahre eine Rolle spielt, anzuerkennen und dementsprechend ihre Arbeitsrichtung zu modernisieren.

Ich darf wohl für mich das Verdienst in Anspruch nehmen, daß ich als erster von der Notwendigkeit, die Therapie vom distributiven Standpunkte aus zu betreiben, mich leiten ließ. Diese Anschauung ist auch die Quelle der Seitenkettentheorie geworden, von der auch die Gegner mir zugestehen müssen, daß sie auf den Gang der modernen

Immunitätsforschung einen sehr erheblichen Einfluß ausgeübt hat. Die Immunitätslehre hat uns gezeigt, daß die immunisatorischen Reaktionsprodukte — Antitoxine, bakteriotrope Substanzen — von den Bakterien oder deren Sekretionsprodukten mit Hilfe spezifischer Gruppierungen fest verankert werden. So sind auch leicht die spezifischen Heilwirkungen, die wir mit Hilfe der Antikörper erzielen, zu verstehen. Wenn wir z. B. mit einer Reihe von Bakterienseris Heilerfolge erzielen können, so ist das sehr leicht verständlich. Die in den betreffenden Seris enthaltenen Schutzstoffe, seien es solche vom Ambozeptorentypus oder solche vom Opsonintypus, finden im infizierten Organismus einzig und allein in dem Bacterium, nicht aber in den Geweben selbst ihre Angriffsorte. Es sind diese Antikörper ausschließlich „parasitotrop", nicht „organotrop", und so kann es nicht wundernehmen, daß sie nach Art von Zauberkugeln ihr Ziel selbst aufsuchen. Auf diese Weise erkläre ich auch die zum Teil wunderbaren Heilerfolge dieser Richtung.

Es ist daher eo ipso selbstverständlich, daß die Serummethode ceteris paribus eben durch die reine Parasitotropie der Heilstoffe jedem anderen Heilmodus überlegen sein muß.

Aber, meine Herren, dieser Weg der Antikörpererzeugung ist eben nur bei einem Teil der Infektionskrankheiten zu erreichen; bei einer großen Reihe von Infektionen, und zwar insbesondere wohl solchen mit höher organisierten Parasiten ist die Erzielung einer starken und länger andauernden Immunität nur außerordentlich schwierig zu erreichen. Es gilt dieses von der Malaria und wohl auch von den Trypanosomenerkrankungen. Bei diesen Krankheiten wird es notwendig sein, chemische Mittel ausfindig zu machen, die den Parasiten zur Abtötung bringen. Daß solches im Prinzip möglich ist, ist ja sicher durch die Chininbehandlung der Malaria einerseits, durch die Quecksilberbehandlung der Syphilis andererseits erwiesen.

Aber, meine Herren, wir werden uns klar machen müssen, daß im allgemeinen diese Aufgabe eine kompliziertere ist, als die der Serumtherapie. Alle diese Stoffe stellen, im Gegensatz zu den Antikörpern, differente Substanzen dar, die auf den Organismus schädliche Wirkungen auszuüben im stande sind.

Wenn man solche Mittel einem kranken Organismus gibt, so wird immer eine Verteilung stattfinden müssen zwischen der Parasiten- und der Organschädigung. Solche „Zentralschüsse", wie sie die bakteriellen Antiprodukte gestatten, sind hier nicht mehr möglich, sondern wir werden uns bewußt sein müssen, daß alle diese Mittel immer und immer außer den Bakterien auch andere Teile des Körpers treffen und schädigen können.

Wenn wir also im Sinne der modernen Pharmakologie diese Aufgabe erweitern wollen, so heißt das nichts anderes, als daß wir „zielen" lernen, und zwar „durch chemische Variationen" zielen lernen! Sie werden hier vielleicht auch an schwer zu erfüllende Möglichkeiten denken, und ich darf daher wohl mit einigen Worten an der Hand eines Beispiels exemplifizieren, wie ich mir das ungefähr vorstelle.

Bei dem großen Interesse, welches die Atoxyltherapie in den letzten Jahren gewonnen hat, darf ich meine Betrachtungen wohl an dieses anknüpfen. — Wie Sie wissen, hatte Bechamp schon vor Jahrzehnten bei der früheren Fuchsindarstellung, bei der Anilin mit Arsensäure verschmolzen wurde, ein Produkt ausfindig gemacht, das später von den „Vereinigten Chemischen Werken" als „Atoxyl" der Medizin zugänglich gemacht wurde. Bechamp und auch die „Vereinigten Chemischen Werke" faßten dieses Produkt auf als ein „Arsensäureanilid". Solche Anilide sind aber Substanzen, die chemischen Eingriffen recht schwer zugänglich sind, und mit denen daher im Sinne einer möglichst vielfältigen chemischen Variation wenig anzufangen ist. Dagegen war für diese ein weites Feld eröffnet, als ich in Gemeinschaft mit Dr. Bertheim zeigte, daß die Konstitution dieser Substanz eine durchaus andere sei, daß in ihr der Arsensäurerest nicht locker am Stickstoff haftet, sondern relativ fest an den Benzolkern gebunden sei. Nach unseren Feststellungen stellt die Verbindung nichts anderes dar, als ein Amidoderivat der Phenylarsinsäure. Die Bildung der Bechampschen Substanz entspricht also genau dem Prozeß, der eintritt, wenn schwefelsaures Anilin geschmolzen wird. Es wandert dann der Schwefelsäurerest in die Parastellung zur Amidogruppe und entsteht die „Paramidobenzolsulfosäure", die als Sulfanilsäure bezeichnet wird. Wir

bezeichnen daher auch die Bechampsche Substanz als „Arsanilsäure“ und werden diese Bezeichnung im folgenden an Stelle des Phantasienamens „Atoxyl“ benutzen.

Durch die Feststellung der Konstitution war nun die Möglichkeit gegeben, zu einer ungezählt großen Reihe neuer Verbindungen zu gelangen, die alle den Rest einer organisch gebundenen Arsensäure enthalten. Man konnte die verschiedensten Verbindungen in den Ammoniakrest einführen, man konnte die Verbindung acetylieren, man konnte sie mit den verschiedensten Säureresten vereinigen, man konnte sie mit Aldehyden kuppeln. Man kann sie ferner mit Hilfe von Nitrit diazotieren und von dieser Diazoverbindung ausgehend eine geradezu ungezählte Reihe arsenhaltiger Azofarbstoffe herstellen. Man konnte, ausgehend von der Diazoverbindung, durch bekannte chemische Maßnahmen die Chlor-, die Jod-, die Cyanverbindung der Phenylarsinsäure erzeugen, und außerdem eine Reihe von Homologen des Atoxyls erzielen, indem man an Stelle des Anilins andere aromatische Aniline, Methyl- und Dimethylanilin der Verschmelzung mit Arsensäure unterwarf. Wir haben im Laufe der Zeit im Georg Speyer-Hause unter Beihilfe von Herrn Dr. Kahn, sowie Herren Dr. Bertheim und Schmitz eine sehr große Reihe derartiger Verbindungen hergestellt und mit Hilfe von Herren Dr. Browning, Dr. Röhl und Fräulein Gulbransen biologisch geprüft.

Es hat sich hierbei gezeigt, daß je nach den verschiedenen Eingriffen und Umformungen der Arsanilsäure die Verbindung nach Belieben entgiftet oder giftiger gemacht werden kann. Wenn ich die Toxizität des arsanilsauren Natrons als 1 bezeichne, so kann die Toxizität gewisser Produkte 20 mal geringer, die anderer Derivate 60—70 mal höher sein. Oder in anderen Worten, wenn vom arsanilsauren Natron 1 cm der $^1/_2$ %igen Lösungen für eine Maus von 20 g Körpergewicht als eine hohe Dosis gelten muß, haben wir Substanzen dargestellt, die so entgiftet waren, daß wir 6 bis 10%ige Lösungen injizieren konnten, während unsere am meisten toxischen Körper noch in Konzentrationen von 1 : 15000 den Tod herbeiführen. Wir haben also eine Skala von verschiedenen Verbindungen dargestellt, deren Toxizität um das 1500fache variieren kann. Leider ist es nicht möglich ge-

wesen, an den kleinen Tieren eine genaue systematische Analyse der Intoxikationsphänomene vorzunehmen, jedoch haben wir gelegentlich interessante Beobachtungen gemacht. So fanden wir z. B., daß eine Zahl von Verbindungen z. B. das Acetarsanil, Mäuse zu Tanzmäusen werden läßt, ein Zustand, der monate- und jahrelang bei sonst voller Gesundheit andauern kann. Eine Reihe von Verbindungen ruft Ikterus hervor; die Mäuse sind wochenlang intensiv gelb, scheiden einen Urin aus, der die Gallenreaktion gibt, und zeigen bei der Autopsie Leberveränderungen; wieder andere rufen profuse Diarrhoen und noch andere Erscheinungen von seiten der Nieren hervor. Man wird nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß diese verschiedenen Krankheitsbilder darauf hindeuten, daß bei den betreffenden Verbindungen die Hauptschädigung die verschiedenen Organe betrifft.

Alle diese Substanzen wurden, nachdem die Toxizität festgestellt war, auf ihre trypanosomenfeindlichen Kräfte geprüft. Die von uns verwandten Trypanosomen waren so beschaffen, daß sie die Versuchstiere nach drei Tagen töteten. 24 Stunden nach der Infektion war eine geringe Menge, regelmäßig im Blute vorhanden; nach 48 Stunden waren sie außerordentlich reichlich. — Die Behandlung erfolgte gewöhnlich am ersten Tag und es wurde pro 20 g Mausgewicht 1 cm der betreffenden Lösung injiziert. Bei der Behandlung wurde die Dosis maxima tolerata und höhere Bruchteile derselben verwandt.

Es stellte sich nun bei diesen Versuchen heraus, daß durch gewisse Umänderung des Arsanilsäurerestes, z. B. durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe, die Verbindung außerordentlich entgiftet wurde, so daß sie eigentlich weniger giftig als Kochsalz war. Aber als diese Stoffe im Heilversuch angewandt wurden, ergab sich, daß sie auch in Dosen, die der toxischen ganz nahe waren, nicht den geringsten Einfluß auf das Verschwinden der Trypanosomen ausübten. Sie sehen, daß bei diesen Substitutionen wir absolut vorbeigezielt hatten, indem die Trypanosomen von dieser Medikation überhaupt nicht berührt wurden. Auch die relative Ungiftigkeit der Präparate ist in ähnlicher Weise zu erklären, indem das Präparat von den Organen des Körpers wohl nur sehr schwierig und in geringem Umfange — und auch nur bei sehr großen Gaben — fixiert

wird und wesentlich in die Exkrete und Sekrete übergeht. Es war also, um bei meinem Bilde zu bleiben, ein „Schuß ins Wasser".

Weit günstiger stellen sich die Resultate bei Verwendung der Acetylarsanilsäure, die sehr leicht durch Behandlung des Natronsalzes der Arsanilsäure mit Essigsäureanhydrid gewonnen werden kann. Die so gewonnene Verbindung ist für viele, nicht alle Tierspezies hochgradig entgiftet.

Die Heilerfolge sind bei der Maus außerordentlich günstig. Es gelingt nämlich mit Hilfe dieser Substanz, auch Mäuse zu heilen, die am zweiten Tage der Infektion stehen und die nur wenige Stunden vom Tode entfernt sind. Es ist das ein Erfolg, den man a priori nicht für möglich halten sollte. — Wir haben übrigens noch eine Reihe anderer Verbindungen ausfindig gemacht, die das gleiche und sogar noch in erhöhtem Maße leisten und das zu effektuieren imstande sind, was ich als „Therapia sterilisans magna", das heißt, die vollkommene Sterilisation eines hochgradig infizierten Organismus mit einem Schlage, bezeichne.

Ich komme nun zu einem außerordentlich wichtigen Punkt, der die Ursache der Arsanilwirkung, die bis jetzt in tiefes Dunkel gehüllt war, betrifft. Wie Ihnen allen bekannt, ist ja das Arsanil — wie ich das Atoxyl nenne — sowohl bei experimentellen Erkrankungen, als auch bei der Bekämpfung der natürlichen Krankheiten, insbesondere der Schlafkrankheit, imstande, ein wunderbar schnelles und überraschendes Verschwinden der Parasiten herbeizuführen.

Es war nun im Sinne der obigen Anschauung sehr wahrscheinlich, daß das Arsanil direkt die Parasiten zur Abtötung bringen würde. Während aber eine Reihe anderer zur Trypanosomenbekämpfung geeigneter Agentien — ich erwähne hier das Fuchsin, die Salze der Triphenylmethanfarbstoffe, weiterhin die arsenigsauren Salze und den Brechweinstein — im Reagenzglas sofort eine vollkommene Vernichtung der Trypanosomen auslösen, ist das beim Arsanil absolut nicht der Fall. So hat z. B. Uhlenhuth darauf hingewiesen, daß in Mischungen, die bis 8% Arsanil enthalten, die Trypanosomen noch stundenlang ohne eine Schädigung erhalten bleiben. Genau dasselbe hat Levaditi bei Syphilisspirochäten beobachtet und sind diese

beiden ausgezeichneten Forscher zur Anschauung gelangt, daß das Arsanil nicht direkt auf die Parasiten wirke, sondern indirekt, — sei es, daß es selbst im Organismus modifiziert werde, oder daß es die Bildung trypanocider Substanzen auslöse.

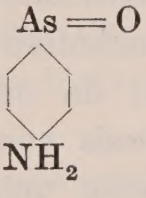
Es ist mir wohl schon vor $1^1/_2$ — 2 Jahren gelungen, den Schleier, der über die Arsanilwirkung gebreitet war, zu lüften, und es waren hier eigentlich nur sehr unscheinbare Beobachtungen, die mir den ersten Fingerzeig gaben. Wie einzelnen von Ihnen bekannt, habe ich in meiner ersten Arbeit hervorgehoben, daß das Arsanil gegenüber Mäusen keine gleichartige Wirkung entfaltet. Während im allgemeinen $^1/_3$ %ige Lösungen für unser Material gerade die Dosis tolerata darstellen, finden sich Mäuse, die die doppelte Konzentration ohne Schaden ertragen, während wieder andere von weit kleineren Mengen, z. B. 1:400, erkranken und sogar sterben können.

Es ist mir nun wahrscheinlich geworden, daß es sich hier nicht um zufällige Eigenschaften handelt, sondern um solche konstitutioneller Art, da mir der Nachweis gelang, daß Mäuse, die einmal eine Dosis von 1:150 überlebt haben — es sind dies immer nur wenig unter vielen — eine zweite Injektion der gleichen Konzentration wiederum ertrugen, usw. Andererseits fiel es mir auf, daß die therapeutische Wirkung der Arsanilsäure in sehr engem Zusammenhange steht mit der konstitutionellen Resistenz gegen Arsanil. Eine gesalzene Maus, d. h. eine solche, die eine Injektion einer Lösung 1:150 gut erträgt, wird therapeutisch durch diese doppelt so große Gabe nicht besser beeinflußt, als die Durchschnittsmaus von der halb so starken Lösung 1:300. Dagegen fiel es mir auf, daß die Mäuse, die schon durch ganz schwache Dosen erkranken und sterben (Lösungen von 1:400) quoad Trypanosomenverlauf immer eine ausgezeichnete trypanozide Wirkung des Arsanils erkennen lassen. Die Mäuse sterben zwar an Vergiftung, aber ihr Blut ist tagelang vollkommen frei von Parasiten.

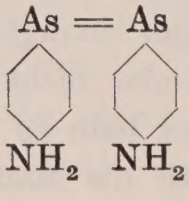
Es war durch diese Beobachtung wahrscheinlich geworden, daß sich im Organismus aus dem Arsanil ein Umwandlungsprodukt toxischer Art, das aber gleichzeitig gegen Parasiten eine starke Wirkung ausübt, enstehen müsse. Für jemand, der früher die Reduktionskraft der tierischen Gewebe bearbeitet

hatte, war es das Nächstliegende, diese Erscheinung auf Reduktionsvorgänge zu beziehen. — Es ist Ihnen ja bekannt, daß die Sauerstoffsäuren des Arsens zwei Typen entsprechen, einerseits der Arsensäure, in welcher das Arsen als fünfwertig fungiert, und zweitens die arsenige Säure, in der das Arsen dreiwertig ist. Im Arsanil ist der am Benzolrest haftende sauerstoffhaltige Arsenkomplex fünfwertig; es ist also das Arsanil eine aromatische Arsensäure. Es war also geboten, diese Substanz überzuführen in die Reduktionsprodukte, in denen das Arsen nur dreiwertig fungiert.

In Gemeinschaft mit Herrn Dr. Bertheim wurden aus dem Arsanil zwei Reduktionsprodukte gewonnen. Das erste, eine weiße, in Säuren und auch in Alkalien lösliche Verbindung führt die wissenschaftliche Bezeichnung Paramidophenylarsenoxyd und hat die Konstitution



Die zweite Verbindung entsteht aus der ersten durch weitere Reduktion, indem unter Wegnahme des Sauerstoffs sich zwei Arsenreste unter Doppelbindung aneinanderlegen. Es entsteht so das gelb gefärbte, nur in Säuren lösliche Amidoarsenobenzol



Diese beiden Verbindungen, und auch einige andere ihnen verwandte, haben durch diese kleinen Eingriffe eine vollkommene Veränderung ihrer biologischen Eigenschaften erfahren. Aus der relativ ungiftigen Substanz sind hochtoxische Produkte entstanden. So ist vom Arsenoxydprodukt für Mäuse eine Lösung von 1 : 12000 tödlich, von dem dimolekularen Arsenoprodukt eine solche von 1 : 6000. Aber das wichtigste ist, daß durch diese Eingriffe auch eine kolossale abtötende Wirkung gegenüber den Trypanosomen erzielt wird. So tötet die Arsenoxydver-

bindung im Reagenzglas Trypanosomen bei einer Verdünnung von 1:100000 sofort; bei einer Verdünnung von 1:1 Million in $^1/_2$ Stunde. Wenn Sie nun bedenken, daß selbst 5proz. Lösungen von Arsanil nicht den mindesten Einfluß auf die Parasiten ausüben, so werden Sie sehen, welch kolossale Umwälzung und Verschärfung der Aktion durch die Wegnahme eines einzigen Sauerstoffatoms aus dem Arsanil entsteht. Wir werden daher jetzt annehmen müssen, daß im Organismus das Arsanil als solches überhaupt gar keine Wirkung ausübt, sondern daß nur der sehr geringe Anteil, der im lebenden Organismus einer Reduktion unterliegt, das wirklich abtötende Agens ist.

So erklären sich auch die oben geschilderten Resultate bei Mäusen. Offenbar bestehen konstitutionelle Verschiedenheiten der einzelnen Mäuseindividuen in der Reduktionskraft vis-à-vis dem Arsanil. Solche Tiere, die eine starke Reduktionskraft haben, reduzieren relativ erhebliche Mengen des Stoffes in die gleichzeitig toxischen und trypanoziden Stoffe um. Sie werden deshalb krank, sterben aber parasitenfrei. Gegenteilig hierzu verhalten sich die widerstandsfähigen Tiere. Dieselben besitzen eine geringe Reduktionskraft und bilden daher gegenüber dem Durchschnitt relativ geringe Mengen des Reduktionsproduktes. Sie bleiben unvergiftet, zeigen aber nur eine ungenügende Beeinflussung der Parasiten.

Wenn aber diese Anschauungen die richtigen sind, so ist das ein Hinweis darauf, daß man therapeutisch versuchen sollte, gleich für therapeutische Zwecke den fertigen wirklichen Heilstoff herzustellen und dem Organismus die Mühe, denselben erst in individuell schwankenden Proportionen zu bilden, abzunehmen.

Für den experimentellen Pharmakologen ist es aber die erste Pflicht, nicht nur über das „Was und Wie“, sondern auch über das „Warum“ der therapeutischen Wirkung ins Klare zu kommen, und habe ich daher mich bemüht, weiter in die Ursachen der Arsenwirkung einzudringen. Allerdings war das bis jetzt nicht direkt möglich, sondern es erwies sich ein Umweg notwendig, der über die arzneifesten Trypanosomenstämme führte, deren Studium ein mächtiges Hilfsmittel des Fortschrittes unserer Kenntnis darstellt.

Wie Sie wissen, wurde im Frankfurter Institut zuerst festgestellt, daß Mißerfolge der andauernden Behandlung der Trypanosomenstämme mit den verschiedenen chemotherapeutischen Agentien darauf zurückzuführen ist, daß sich allmählich Trypanosomenvarietäten herausbilden, die gegen das betreffende Agens gefestigt sind. So habe ich in Gemeinschaft mit Browning und Röhl entsprechend den verschiedenen Typen der Trypanosomenheilstoffe, eine Rasse erhalten, die fest war gegen Fuchsin und eine Reihe anderer basischer Triphenylmethanfarbstoffe, weiterhin einen Stamm, der fest war gegen Trypanrot und die verwandten Substanzen, Trypanblau und Trypanviolett; weiterhin einen Stamm, der fest war gegen Arsanil.

Ich möchte hier hinzufügen, daß diese Festigung spezifischer Art ist insofern, als der Fuchsinstamm eben nur gegen die dem Fuchsin nahestehenden Stoffe, nicht aber gegen Arsenikalien und gegen Trypanfarbstoffe gefestigt ist etc.[1]) Weiterhin ist es auch eine sichere Tatsache, daß diese Eigenschaft, einmal erworben, sehr lange unverändert bestehen bleibt. So ist mein Arsanilstamm jetzt schon 300 mal durch normale Tiere passiert, was etwa einem Zeitraum von 700 Tagen entspricht, und er hat trotz dieser langen Zeit seine Festigkeit vollkommen behalten, also vererbt.

Ähnliche Resultate einer solchen Vererbbarkeit der erworbenen Festigkeit sind ja auch anderwärts bekannt. So ist es Effront schon vor langen Jahren gelungen, eine Hefe zu erzielen, die an Fluorwasserstoff gewöhnt war und die auch biologisch sehr bedeutsame Abweichungen gegenüber normalen Hefen zeigte. Auch Effront hat konstatiert, daß diese Hefe ihre durch Anpassung erworbene spezifische Giftfestigkeit durch eine bedeutsame Anzahl von Generationen beibehält, genau wie der Trypanosomenstamm.

Es galt nun, die Frage zu entscheiden, in welcher Weise denn diese Arsanilfestigkeit zustande kommt.

Durch den Umstand, daß die Reduktionsprodukte des Arsanils direkt die Bakterien in den größten Verdünnungen abtöten, im Gegensatze zum Arsanil selbst, ist man gezwungen,

[1]) Confer Festigkeit gegen Serumstoffe!

im Sinne meiner obigen Vorstellung anzunehmen, daß der dreiwertige, mit dem Benzolrest verbundene Arsenrest imstande ist, von den Trypanosomen verankert zu werden. Ich habe nun sowohl im Heilversuch, als auch im Reagenzglasversuch mich davon überzeugt, daß nicht nur das Reduktionsprodukt des Arsanils, sondern eine große Reihe von Substanzen von anderem chemischen Typus, z. B. in denen die Amidogruppe verschiedenartig substituiert war; in denen sie durch andere Reste, z. B. Hydroxyl ersetzt war; dann wieder Verbindungen, in denen andere Substitutionen am Benzolrest stattgefunden hatten; daß alle diese ganz verschiedenartigen Stoffe in gleicher Weise gegen die Trypanosomen gerichtet sind, wenn sie in die geeignete Reduktionsstufe übergeführt werden.

Es hat sich auch weiterhin ergeben, daß alle diese Substanzen, wenn sie im Reagenzglasversuch vergleichend an normalen und arsanilfesten Stämmen geprüft werden, stärker auf die normalen als auf die gefestigten Stämme wirken. Unter diesen Umständen — und ich habe dieses schon genau vor einem Jahre in London in den Harben Lectures vorgetragen — muß man annehmen, daß es sich hier nicht um eine einfache physikalische Verteilung des Giftes zwischen Parasiten und den Körperflüssigkeiten handelt, sondern daß im Trypanosomenleibe bestimmte Rezeptoren vorhanden sind, die als solche direkt mit dem in reduzierter Form befindlichen Arsanil in Zusammenhang treten, gleichgültig, welche Substitutionen und Seitenketten an dem Benzolkern sonst haften.

Ich hatte früher angenommen, daß die „Arzneimittel“ im Gegensatz zu den „Toxinen“ nicht durch bestimmte Rezeptoren gebundeu werden; aber gerade das Studium der Trypanosomen hat mich dazu geführt, diese Annahme fallen zu lassen und zu postulieren, daß auch für bestimmte Arzneimittel chemische Gruppierungen des Protoplasmas existieren müssen, die der Aufnahme der betreffenden Substanzen dienen. Ich befinde mich hier in Einklang mit den Anschauungen, die Langley vertreten hat. Ich bezeichne derartige Gruppierungen als Chemorezeptoren und möchte annehmen, daß sie im allgemeinen, entsprechend den einfacheren Funktionen, die sie ausüben, weniger kompliziert gebaut sind als die zur

Bindung der Toxine dienenden Rezeptoren. Weiterhin würden sie sich dadurch unterscheiden, daß sie an der Zelle fester haften und nicht so leicht abgestoßen werden. Durch diese „Sessilität“ der Chemorezeptoren würde sich ohne weiteres erklären, daß eben im Gegensatz zu den Bakterienprodukten im allgemeinen durch kristallisierte Arzneimittel keine Antikörper hervorgerufen werden.

Wenn Sie diese Anschauung akzeptieren, so wird die Frage lauten: Welche Veränderungen sind eingetreten an dem chemorezeptorischen Apparat der Trypanosomen, wenn dieselben arsanilfest geworden sind?

Am einfachsten wäre es ja, wenn die Rezeptoren für das reduzierte Arsanil vollkommen von den Trypanosomen eliminiert sein würden. Davon kann aber keine Rede sein, da die Reagenzglasversuche — bei denen das trypanosomenhaltige Blut mit wässerigen Lösungen der betreffenden Agentien gemischt wird — eine Abtötung der festen Varietäten ergibt. Es galt also, weiter zu suchen! Ich habe nun zur Entscheidung der Frage folgenden Versuch angestellt: zu einem gewissen Zeitpunkt habe ich den Arsanilstamm in zwei Gruppen gegabelt, indem ich ihn einerseits durch arsanilbehandelte, andererseits durch normale Mäuse passierte. Nach etwa 160 derartigen Passagen habe ich dann diese beiden Stämme, den normalen und den Arsanilstamm, vergleichend gegen Atoxylien geprüft. A priori hätte man erwarten sollen, daß der Arsanilstamm im Laufe der Weiterbehandlung vielleicht eine Stärkung seiner Festigkeit, der Normalstamm ein Herabgehen derselben hätte aufweisen müssen. Die quantitative Ausmittelung der Resistenz zeigte aber zu meiner großen Überraschung, daß sich diese beiden Stämme absolut gleich verhielten: es hatte der eine Stamm nichts gewonnen, der andere nichts verloren.

Die Erklärung dieser Tatsache ist nun nicht schwer. Der Arsanilstamm wird im Mäuseorganismus nicht im mindesten von den höchsten Dosen von Arsanil und Azetarsanil in seinem Wachstum gehemmt, er reißt also kein Arsanil an sich, weil die Avidität der betreffenden Rezeptoren hochgradig verringert ist. Es bleibt mithin das Trypanosom trotz der Behandlung arsenfrei und es besteht also kein Unterschied gegenüber der Normalpassage. Daraus folgt dann, daß beide Stämme

sich trotz der langen und divergenten Passagen vollkommen gleich verhalten.

Wir würden diese Erscheinung am besten so zu deuten haben, daß die Arsanilfestigkeit ihre Ursache darin findet, daß die Chemorezeptoren ihre Avidität herabmindern in dem Maße, daß sie nicht mehr imstande sind, Arsanil aufzunehmen. Diese Einstellung gilt natürlich nur für die Spezies, bei welcher der Versuch angestellt ist. Mit einer wunderbaren Feinheit beschränkt sich die Natur auf das „strict necessaire", das für den Einzelfall gerade notwendig ist. In dieser Beziehung darf ich vielleicht eine sehr interessante Beobachtung erwähnen, die mir vor mehr als Jahresfrist aus Liverpool mitgeteilt worden ist und die neuerdings auch von Mesnil, dem meine diesbezüglichen Publikationen entgangen waren, beobachtet wurde. Bringt man nämlich den Arsanilstamm, der in der Maus gegen Arsanil vollkommen resistent ist, auf eine Ratte, so beobachtet man, daß in diesem Tier die Festigkeit eine viel geringere ist. Die Trypanosomen verschwinden, im Gegensatz zur Maus, durch die Arsanildosen auf mehrere Tage vollkommen aus dem Blute. Dagegen gelingt es, durch Weiterfortführung der Passagen in der Ratte, nach einigen Schlägen, einen auch in der Ratte vollkommen arsanilfesten Stamm zu erzielen. Diese Erscheinung ist durch die Feineinstellung sehr leicht zu erklären. Der Mäuseorganismus repräsentiert durch seine Organe eine bestimmte Anziehung des injizierten Arsanils. Es ist nun die Einstellung der Avidität der Arsenrezeptoren bei dem Mäusearsanilstamm so, daß bei der Verteilung zwischen Parasit und Organismus praktisch der Verteilungskoeffizient unendlich groß wird für den Organismus, unendlich klein für die Trypanosomen. Das relative Bindungsvermögen gegenüber Arsanil ist wenn wir Maus und Ratte vergleichen, für letzteres Tier, die Ratte, offenbar ein geringeres. Wenn ich also den Mäusearsanilstamm in die Ratte einbringe, so trifft derselbe nicht mehr das volle Gegengewicht, wie es die Mäuseorgane ausüben, sondern das geringere der Rattenorgane. Es ist daher der Verteilungsmodus insofern geändert, als nun die Trypanosomen einen gewissen Teil von Arsanil in der Ratte aufnehmen. Dieser aufgenommene Anteil stellt nun einen Stimulus dar, der eine weitere Einziehung des Rezeptorenapparates bedingt, die

dann ihren Abschluß erreicht, wenn die Einziehung gerade das der Ratte entsprechende Gegengewicht konterbalanziert.

Es erklärt sich so in einfacher Weise, daß bei der Maus eine jahrelange Fortbehandlung mit Arsanil keine Steigerung mehr hervorruft, daß aber bei der Ratte eine solche noch durch wenig Schläge möglich ist, wie jüngst Mesnil gezeigt hat. Nehmen wir das Gegengewicht des Organismus ganz weg, indem wir die betreffenden Arsenderivate in Kochsalzwasser lösen und auf die Parasiten direkt einwirken lassen, so konstatiert man, daß unter diesen Umständen die reduzierten Arsanilpräparate eine Abtötung der Parasiten bedingen. Dieselbe erfolgt natürlich im allgemeinen erst durch höhere Konzentrationen, als sie für die Abtötung des gewöhnlichen, nicht gefestigten Stammes nötig sind. Es folgt hieraus, daß die Arsanilfestigkeit ausschließlich auf einem sehr durchsichtigen und sehr einfachen chemischen Prinzip beruht. Sie hat ihren Grund in einer Einziehung der Avidität der Chemorezeptoren, die genau auf die betreffende Tierspezies eingestellt ist und für jede Spezies ein Maximum erreicht, das dann nicht mehr, auch durch jahrelange Passagen mit dem gleichen Chemikal gesteigert werden kann. Selbstverständlich braucht dieser Vorgang der Festigung nicht in einem Satz zu verlaufen, sondern er kann ein langsamer sein und können wir auf diese Weise im Laufe der Festigung, entsprechend dem allgemeinen Absinken der Avidität, Stämme von ganz verschiedener Festigkeit finden, die man im Tierversuch durch eine quantitative Abmessung der Resistenz leicht „zahlenmäßig“ limitieren kann.

Wenn wir bei unseren Versuchen, bei denen wir in zielbewußter Weise auf die maximale Hochtreibung der Festigkeit losgehen, Stämme von maximaler Widerstandsfähigkeit erzielen, so wird man solche Grade in der therapeutischen Behandlung von Mensch und Tier nicht zu erwarten haben, sondern es wird sich hier wohl für gewöhnlich um „halbfeste“ Rassen handeln. Unter dem Einfluß von Atoxylien verschwinden diese bei entsprechenden Dosen, kehren aber nach einiger Zeit wieder und bedingen so die Schwierigkeit der Behandlung.

Bis jetzt ist die Heranbildung von arsanilfesten Stämmen von verschiedenen Seiten und bei verschiedenen Tieren — Maus, Ratte und Pferd — bestätigt worden. Ich erwähne hier ins-

besondere Plimmer und Mesnil, der einen vom Pferde herrührenden arsanilfesten Surrastamm schon in der 100. Normalpassage weitergeführt hat. Es ist kein Grund, anzunehmen, daß es sich beim Menschen anders verhält. Leider sind die diesbezüglichen Experimente kaum ausgeführt und es ist mir nur ein einziger derartiger Fall bekannt — den mir Professor Plimmer mitgeteilt hat —, daß der Trypanosomenstamm eines lange Zeit mit Arsanil behandelten Falles von Schlafkrankheit sich bei der Tierprüfung als exquisit arsanilfest erwies.

Nun, meine Herren, wenn wir also ernsthaft mit der Möglichkeit rechnen müssen, daß sich in der längeren Behandlung bei Mensch und Tier arsanilfeste Stämme herausbilden, so tritt nun die schwere Frage an uns heran, was können wir in einem solchen Falle therapeutisch tun?

Die Arsanilfestigkeit beruht, wie ich Ihnen auseinandergesetzt habe, auf einer Einziehung der Avidität des Chemorezeptors. Wollen wir also einen solchen Fall noch therapeutisch beeinflussen, so müssen wir chemische Substanzen suchen, die durch ihre Konstitution eine erhöhte Avidität besitzen und die daher wie eine „Beißzange" noch den Aviditätsstummel ergreifen und so die Verankerung an das Trypanosom bedingen können. Auch das ist natürlich nur eine Frage der chemischen Durcharbeitung und ist es mir im Speyerhause durch die Beihilfe der chemischen Abteilung gelungen, eine solche als „Beißzange" wirkende Substanz aufzufinden, die dem Gebiet der Arsenoverbindungen angehört und die ich als Substanz Nr. 418 bezeichne. Es handelt sich hier um eine leicht lösliche gelbe Verbindung, die für die meisten Tiere wenig giftig ist, indem z. B. pro kg Maus 0,5 g, Ratte 0,4 g, Kaninchen 0,2 g, Meerschweinchen 0,1 g, von normalen Tieren ertragen werden. Diese Substanz ist sowohl gegen die gewöhnlichen Trypanosomen, als auch gegen die arsanilfesten Stämme wirkungsfähig. Ich will hier den besonderen Heilwert dieser Substanz durch einige Angaben charakterisieren.

Tabelle:

Mäuse am 2. Tag	1:150 } 1:250 }	heilt immer
	1:300	3 geheilt, 1 Rezidiv
	1:400	3 „ 1 „

Sie sehen aus der Tabelle, daß es gelingt, Mäuse die am zweiten Tage der Infektion behandelt werden, und die sogar nur wenige Stunden vor dem Tode stehen, durch eine einmalige Injektion der Substanz 418, die nur einen Bruchteil der Dosis letalis darstellt, zur sicheren Heilung zu bringen. Wenn man bedenkt, was es heißt, einen von Millionen, Milliarden von Parasiten infizierten Organismus mit einem Schlage zu sterilisieren, wird man dieses Resultat sicher als ein sehr hoffnungsreiches bezeichnen müssen.

Nun hat man gegen die Mäuseversuche eingewandt, daß es sich hier um eine Art Septikämie handelt, das heißt einen Zustand, in dem die Parasiten nicht in den Organen, sondern vorwiegend im Blute abgelagert sind. Bei der chronischen Form der Trypanosomiasis sei das wesentlich anders, indem hier, wie bei der Dourine der Pferde und bei der Schlafkrankheit des Menschen, die Parasiten in bestimmten Organen sich lokalisieren. — Aus diesem Grunde hat auch Uhlenhuth Versuche an trypanosomeninfizierten Kaninchen angestellt. Bei diesen Tieren ruft die Trypanosomeninfektion außerordentlich schwere Veränderungen hervor: die Ohren werden ödematös und mit Krusten bedeckt, ebenso treten Schwellungen und Ulzerationen an Gesicht und Genitalien, dann schwerer Konjunktivalkatarrh, Schwellung der Nasenschleimhaut mit starker, profuser Sekretion auf. Es gesellen sich diesem Zustande weiter zu: Borken- und Krustenbildungen auf dem Rücken, Ulzerationen und Nekrosen, insbesondere an den Testes, bis das Tier dem Tode verfällt. Ich lasse Ihnen hier einige Bilder zeigen.

Nun hat Uhlenhuth schon nachgewiesen, daß solche Tiere durch eine lang anhaltende und oft wiederholte Arsanilkur der Heilung zugeführt werden können, aber die Resultate, die wir mit unserem Mittel erzielt haben, sind weitaus vorzüglichere.

Es ist uns gelungen, kranke Tiere und sogar schwer kranke Tiere durch eine einzige Injektion von Dosen von 0,1, 0,08 und sogar 0,06, so gut wie sicher durch 0,05 und 0,04 in der weitaus größten Zahl der Fälle sicher und dauernd zu heilen — 0,23 ist die Dosis letalis. — Ich lasse Ihnen hier zunächst die Photographie eines Kaninchens zeigen, dessen Kopf sozusagen eine unförmige Masse darstellt. Hier wurde eine Injektion von 0,1 g der Substanz 418 vorgenommen, und schon nach

8 Tagen sehen Sie eine erhebliche Besserung des Tieres: das Gesicht und die Ohren sind abgeschwollen, die Haare an den vorher entzündeten Stellen sind abgefallen. Das Tier ist nun weiter beobachtet worden und es ist nun vollkommen gesund bis auf ein Ektropion des linken Auges, welches durch den Narbenzug der geschrumpften Teile bedingt ist.

Ich glaube, daß diese Heilresultate, wie ich sie bei den Versuchstieren erzielt habe, geradezu ideale zu nennen sind, wenn Sie bedenken, daß es sich hier zum Teil um schwer kranke Tiere handelt, deren Organe von Trypanosomen durchsetzt waren, die tiefschwere katarrhalische Entzündungen der Schleimhäute, Nekrosen der Testes und Genitalien zeigten. Daß eine solche sterilisierende Leistung überhaupt möglich ist, ist eine Tatsache, die man a priori nicht erwarten sollte.

Als die Aufgabe vorlag, ein Zimmer zu sterilisieren, ist es erst im Laufe langer Jahre möglich geworden, diesen Zweck in sicherer Weise zu erreichen. Natürlich wäre die Aufgabe noch viel schwieriger, wenn es sich nicht um ein leeres Zimmer handelte, sondern um ein solches, das mit allerhand Materialien vollgepfropft ist. Wenn nun aber noch die Kondition gegeben wäre, daß der Inhalt der Wände des Zimmers aus lebendem Material bestünde und die Abtötung der Parasiten ohne Schädigung des lebenden Inhalts erfolgen müßte, so würde man eine solche Aufgabe für ausgeschlossen halten.

Und doch ist diese Aufgabe bei den Trypanosomen zu lösen, und zwar zu lösen in der glattesten Weise durch einen einzigen Eingriff mit Dosen, die für das Tier sozusagen ungefährlich sind. Es liegt hier das Ideal einer Therapie vor, der Therapia magna sterilisans.

Ich bin mir vollkommen bewußt, daß die Tierversuche zunächst noch keine Rückschlüsse auf die Therapie des Menschen zulassen, da hier die individuelle Empfindlichkeit und die degenerativen Charaktere bei einzelnen Individuen, insbesondere bei solchen, die eine latente Schädigung bestimmter lebenswichtiger Organsysteme aufweisen, die Aufgabe außerordentlich erschweren. Aber doch sind diese günstigen Heilresultate bei den verschiedensten Tieren mit allen Trypanosomeninfektionen möglich, und es ist gar nicht abzusehen, warum das nicht auch beim Menschen glücken sollte. Wenn diese eine

Substanz, die sich bis jetzt am meisten bewährt hat, vielleicht für die Übertragung auf die menschliche Pathologie noch nicht geeignet sein sollte, so dürfen wir deswegen nicht die Flinte ins Korn werfen und unsere Hoffnung aufgeben. Rom ist nicht an einem Tage erbaut! Dann müssen wir eben weiter auf dem Wege fortschreiten, der uns jetzt klar vorgezeichnet ist.